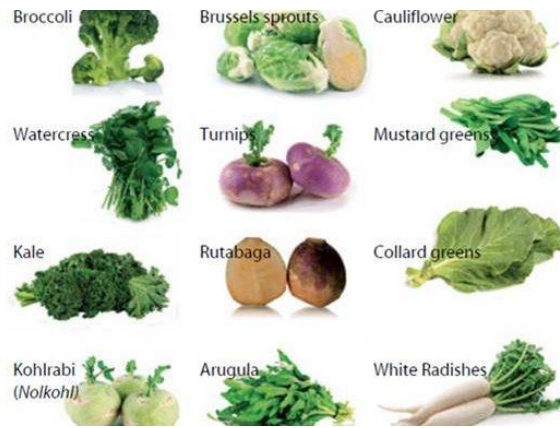


# ข้อควรระวัง: ซัลฟอราเฟน (Sulforaphane)

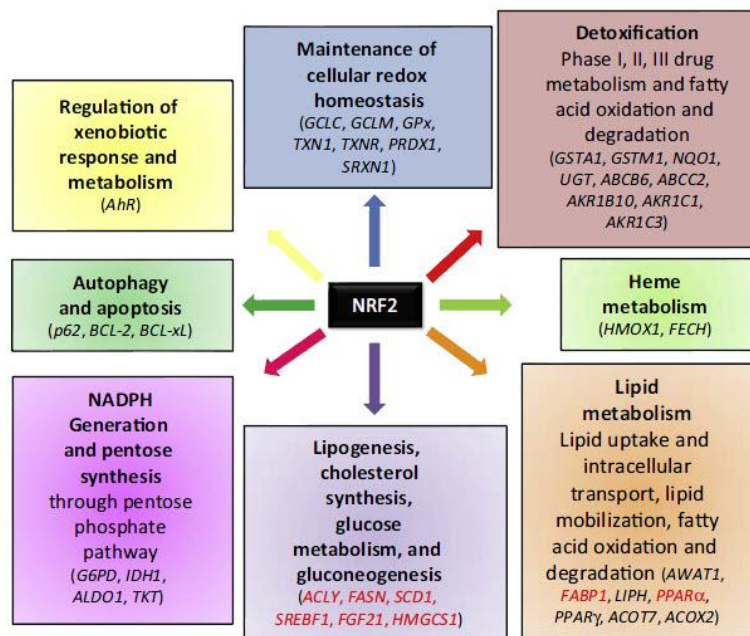
โดย ดร.วิทยา กตุมภะ

ดูเหมือนจะมีประโยชน์ แต่พบว่ามีโทษมหันต์ต่อผู้ป่วยมะเร็ง!



ซัลฟอราเฟนเป็นสารประเภทผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่ได้จากผักกวางศัฝักกาด (Brassicaceae) เช่น บล๊อคโคลี่ คะน่ำ ผักแขนง ฯลฯ ซัลฟอราเฟนนี้จะมีปริมาณสูงในเมล็ดที่เพิ่งงอก การกินสารชนิดนี้เข้าไปในร่างกาย จะทำให้สารภายในเซลล์ตัวหนึ่งที่เรียกว่า **NRF2** มีความเสถียร และเดินทางจากไซโตพลาสซึมเข้าไปในนิวเคลียส แล้วไปกระตุ้นการสร้างสารทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเซลล์ ทำให้เซลล์มีคุณสมบัติในการต่อต้านอนุมูลอิสระ ได้ดีขึ้น ทำให้เซลล์มีอายุยืนยาวขึ้น ฯลฯ

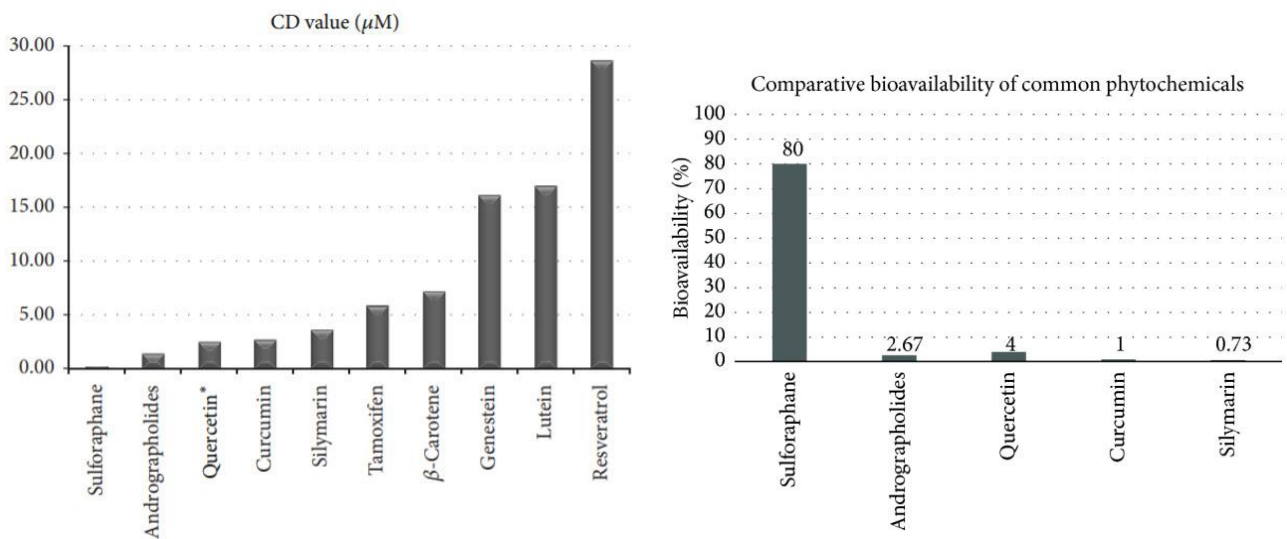
สาร **NRF2** เป็นตัวควบคุมหลักในการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อม อนุมูลอิสระ มลพิษ สารพิษ รังสี ฯลฯ (ดังภาพที่แสดงอยู่ด้านล่าง) สารพิษเหล่านี้จะเป็นอีกทางหนึ่งที่จะกระตุ้น **NRF2** (นอกเหนือจากสารธรรมชาติ) ทำให้เซลล์สามารถทนต่อการเปลี่ยนแปลงของสภาพแวดล้อมได้ดีขึ้น



การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการกระตุ้นสาร **NRF2** โดยสารธรรมชาติชนิดต่างๆพบว่า

**ซัลฟอรานเฟน** (1x) > Andrographolides (7x) > Quercetin (12.5x) > Curcumin (13.5x) > Silymarin (18x) > Tamoxifen (30x) > Beta-Carotene (36x) > Genistein (81x) > Lutein (85x) > Resveratrol (105x) > Chlorophyll (1,250x) >  $\alpha$ -Cryptoxanthin (9,000x) > Zeaxanthin (11,000x)

ค่าที่แสดงด้านบนหมายความว่า **ซัลฟอรานเฟน**มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นสาร **NRF2** ดีกว่า Andrographolide 7 เท่า; ดีกว่า Quercetin 12.5 เท่า; ดีกว่าสารสกัดขมิ้น (Curcumin) 13.5 เท่า เป็นต้น การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการกระตุ้นสาร **NRF2** ของ**ซัลฟอรานเฟน** นอกจากนี้ค่า Bioavailability (เป็นปริมาณของยาจริงๆ ที่สามารถเข้าสู่ ระบบไหลเวียนโลหิต) ของ**ซัลฟอรานเฟน** ยังทำให้ **ซัลฟอรานเฟน**มีประสิทธิภาพในการกระตุ้น **NRF2** เหนือสารอื่นๆอย่างมากมาย



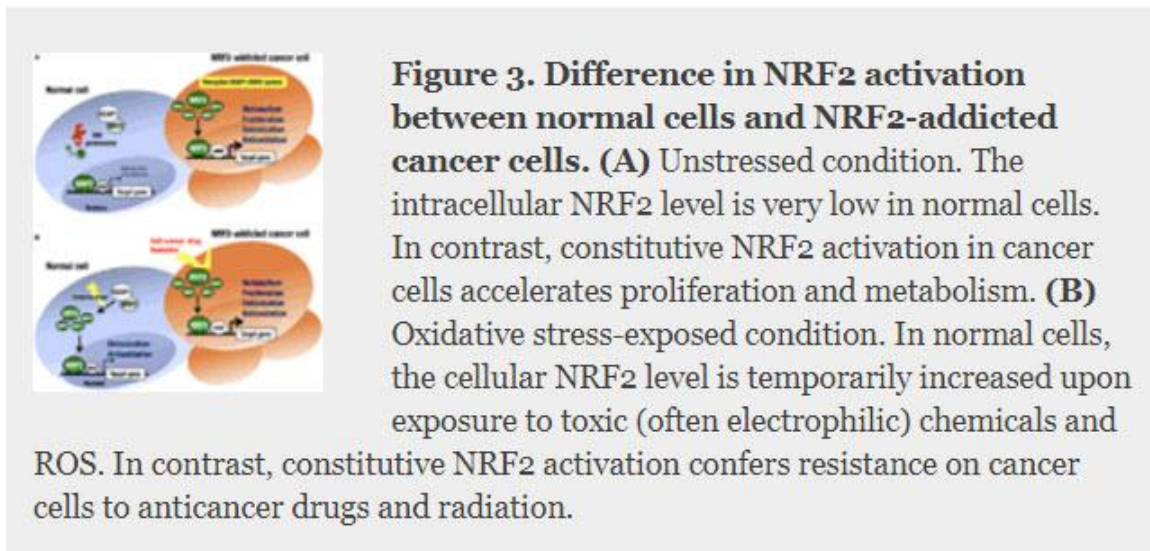
### ข้อควรระวัง!!!

ที่กล่าวมาแล้วจะพบว่า **ซัลฟอรานเฟน**เป็นสารที่มีประสิทธิภาพในการกระตุ้น **NRF2** ซึ่งเป็นตัวควบคุมหลัก ที่ช่วยในการปรับตัวของร่างกายในสภาพแวดล้อมที่ไม่เป็นมิตร ก็น่าจะเป็นสิ่งที่ดี...

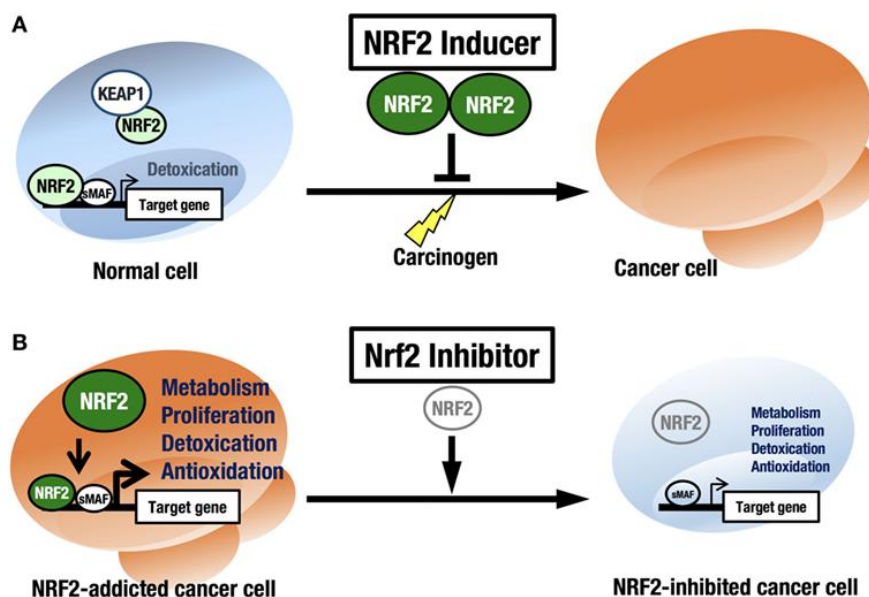
แต่การค้นพบในสิบกว่าปีที่ผ่านมาพบว่า ไม่เพียงแต่ **NRF2** จะให้ประโยชน์ต่อเซลล์ปกติเพียงอย่างเดียว การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งในหลายๆระบบ ได้ข้อสรุปอย่างชัดเจนว่า **NRF2** นี้กลับเป็นตัวช่วยให้เซลล์มะเร็งมีความทนทานต่อสิ่งแวดล้อมที่ไม่เป็นมิตร ได้ดีขึ้น ทำให้เซลล์มะเร็งทนต่อเคมีบำบัด และรังสีบำบัดได้ดี ทำให้การรักษาไม่ได้ผลอย่างที่ควร การที่ **NRF2** ช่วยให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตได้ดี มีอายุยืนยาวขึ้น ทำให้เกิดการกระจายตัว และลุกลามได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณ **NRF2** ในกระแสเลือด

ของผู้ป่วย จะสอดคล้องกับสภาพของอาการ เช่น มีปริมาณ **NRF2** น้อย อาการจะไม่รุนแรง แต่หากพบ **NRF2** สูงๆ ในกระแสเลือด มักหมายถึงอาการหนัก

การศึกษาในสัตว์ทดลองได้ต่อยุ่ความจริงนี้เช่นกัน ซึ่งการกระทำใดๆที่ทำให้ **NRF2** มีปริมาณลดลง จะพบว่า ปริมาณเซลล์มะเร็งจะลดลงด้วย ในขณะที่ถ้า **NRF2** มีปริมาณสูงขึ้นในร่างกาย ปริมาณเซลล์มะเร็งในร่างกายก็จะเพิ่มขึ้น



ในปัจจุบันกำลังหาสารที่สามารถยับยั้งการสร้าง และการทำงานของ **NRF2** หรือที่เรียกว่า **NRF2** Inhibitors ถ้าสามารถทำให้เซลล์มะเร็งหยุดสร้าง หรือสร้าง **NRF2** ในปริมาณน้อยลงได้ เซลล์มะเร็งก็จะอ่อนแอลง และง่ายต่อการกำจัด เนื่องจากมีการพบในระยะหลังว่า เซลล์มะเร็งเองพยายามสร้างสารตัวนี้ให้มากขึ้น เนื่องจากพบว่าสารตัวนี้ทำให้เซลล์สามารถมีชีวิตอยู่ เติบโตได้ดี และมีอายุยาวนานขึ้น จึงมีการใช้คำว่า **NRF2 Addicted Cancer Cells** หรือเซลล์มะเร็งที่เสพติด **NRF2**



ส่วนหนึ่งของมะเร็งที่ได้รับผลดีต่อการมี NRF2 สูง

Cell line	Cancer types	Causes for NRF2 activation	Reference
<b>Lung</b>			
A549	Adenocarcinoma	KEAP1 G333C (homo)	(47, 55)
		KEAP1 promoter methylation	
H838		KEAP1 443 frameshift (homo)	(47)
H1395		KEAP1 G350S (hetero)	
H1993			
H1435	KEAP1 L413R (homo)		
H460	Large cell carcinoma	KEAP1 D236H (homo)	
<b>Esophagus</b>			
KYSE70	Squamous cell carcinoma	NRF2 W24C (homo)	(56)
KYSE110		NRF2 E82D (hetero)	
KYSE180		NRF2 D77V (homo)	
<b>Kidney</b>			
Caki-2	Clear cell carcinoma	p62 accumulation KEAP1 silencing?	(57)
UMRC-2		p62 accumulation	
SK-RC-20	Carcinoma	p62 accumulation	(58)
UMRC-6		p62 accumulation	
SLR21		KEAP1 silencing?	
A498		n.d.	
<b>Pancreas</b>			
AsPC-1	Adenocarcinoma	n.d.	(59)
Colo-357		n.d.	(60)
Suit-2		KEAP1 silencing?	(61)
<b>Prostate</b>			
DU145	Carcinoma	KEAP1 promoter methylation	(31)
<b>Liver</b>			
JHH-5	Hepatocellular carcinoma	n.d.	(62)
Huh1		Phosphorylated p62 accumulation	

The number in the causes for NRF2 activation column indicates the position of the mutated amino acid. Frameshift generates stop codon. homo, homozygous (2 mutant alleles); hetero, heterozygous (1 mutant allele); n.d., not yet determined.

## ตัวอย่างบทความวิจัย

### **NRF2-dependent metabolic reprogramming is required for tumor recurrence following oncogene inhibition**

Douglas B. Fox<sup>1</sup>, Ryan Lupo<sup>1</sup>, Laura C. Noteware<sup>1</sup>, Rachel Newcomb<sup>1</sup>, Juan Liu<sup>1</sup>, Jason W. Locasale<sup>1</sup>, Matthew D. Hirshey<sup>1,2,3</sup>, and James V. Alvarez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Cancer Biology, Duke University, Durham, NC 27710, USA

<sup>2</sup>Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, & Nutrition, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

<sup>3</sup>Duke Molecular Physiology Institute and Sarah W. Stedman Nutrition and Metabolism Center, Durham, NC 27701, USA

In this study, we identify the antioxidant transcription factor NRF2 as a critical positive regulator of breast cancer recurrence. We find that NRF2-dependent metabolic reprogramming is both sufficient and required to promote tumor recurrence.

เป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในปี 2019: **NRF2** เป็นตัวควบคุมสำคัญที่จำเป็นและพอเพียง ในการกลับมาเกิดมะเร็งซ้ำขึ้นอีกครั้ง

Cancer Cell  
**Review**

### **NRF2 and the Hallmarks of Cancer**

Montserrat Rojo de la Vega,<sup>1</sup> Eli Chapman,<sup>1</sup> and Donna D. Zhang<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy, University of Arizona, Tucson, AZ 85721, USA  
<sup>2</sup>University of Arizona Cancer Center, University of Arizona, Tucson, AZ 85721, USA  
\*Correspondence: [dzhang@pharmacy.arizona.edu](mailto:dzhang@pharmacy.arizona.edu)  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.022>

The transcription factor NRF2 is the master regulator of the cellular antioxidant response. Though recognized originally as a target of chemopreventive compounds that help prevent cancer and other maladies, accumulating evidence has established the NRF2 pathway as a driver of cancer progression, metastasis, and resistance to therapy.

ตีพิมพ์ในปี 2018: แม้ว่าในช่วงแรกของการศึกษา **NRF2 พบว่า** เป็นสารเคมีที่ช่วยปกป้องเซลล์ในแง่ต่างๆที่กล่าวมาแล้ว รวมทั้งต่อต้านอนุมูลอิสระ แต่ผลการศึกษานี้จำนวนมากในช่วงหลังพิสูจน์ได้ว่า การทำงานของ **NRF2** เป็นตัวขับเคลื่อนการเจริญเติบโต กีบหน้า ลูกกลมของมะเร็ง และเป็นเหตุสำคัญมากที่ทำให้มะเร็งต้องการรักษา

## Review Article

# Sulforaphane and Other Nutrigenomic Nrf2 Activators: Can the Clinician's Expectation Be Matched by the Reality?

**Christine A. Houghton, Robert G. Fassett, and Jeff S. Coombes**

*School of Human Movement and Nutrition Science, The University of Queensland, Brisbane, Australia*

Correspondence should be addressed to Jeff S. Coombes; [jcoombes@uq.edu.au](mailto:jcoombes@uq.edu.au)

Received 13 October 2015; Accepted 6 December 2015

The aim of this review is to describe the properties of nutrigenomic activators of transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), comparing the potential for sulforaphane and other phytochemicals to demonstrate clinical efficacy as complementary medicines. Broccoli-derived sulforaphane emerges as a phytochemical with this capability, with oral doses capable of favourably modifying genes associated with chemoprevention. Compared with widely used phytochemical-based supplements like curcumin, silymarin, and resveratrol, sulforaphane more potently activates Nrf2 to induce the expression of a battery of cytoprotective genes.

ตีพิมพ์ในปี 2015: การเปรียบเทียบประสิทธิภาพสารอาหารในธรรมชาติที่กระตุ้น **NRF2** โดยการรับประทานพบว่า ซัลฟอราเฟน เป็นสารที่กระตุ้นการทำงานของ **NRF2** ได้ดีที่สุด


Received: 5 January 2018 | Accepted: 10 February 2018

DOI: 10.1111/cas.13537

**REVIEW ARTICLE**

WILEY **Cancer Science**

## NRF2 addiction in cancer cells

Hiroshi Kitamura | Hozumi Motohashi 

Department of Gene Expression Regulation,  
Institute of Development, Aging and  
Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Although transient NRF2 activation in response to stress is beneficial for health, persistent NRF2 activation in cancer cells has deleterious effects on cancer-bearing hosts by conferring therapeutic resistance and aggressive tumorigenic activity on cancer cells. Because NRF2 increases the antioxidant and detoxification capability of cancer cells, persistently high levels of NRF2 activity enhance therapeutic resistance of cancer cells. NRF2 also drives metabolic reprogramming to establish cellular metabolic processes that are advantageous for cell proliferation in cooperation with other oncogenic pathways. As a result of these advantages, cancer cells with persistent activation of NRF2 often develop “NRF2 addiction” and show malignant phenotypes leading to poor prognoses in cancer patients. Inhibition of NRF2 is a promising therapeutic approach for NRF2-addicted cancers and NRF2 inhibitors are being actively developed.

ตีพิมพ์ในปี 2018: แม้ว่าการกระตุ้น **NRF2** แบบสั้นๆชั่วคราวในการตอบสนองกับความเครียดต่างๆให้ผลดีต่อสุขภาพ แต่การกระตุ้น **NRF2** อย่างต่อเนื่อง (ในกรณีนี้คืออยู่ในสภาวะแวดล้อมที่ไม่เป็นมิตร หรือการทานอาหารที่ให้สาร**ซัลโฟราเฟน**บ่อยๆ) ทำให้เซลล์มะเร็งลุกลามอย่างรวดเร็ว และต้องการรักษา เนื่องจาก **NRF2** ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถต้านสารอนุมูลอิสระ และขจัดสารพิษออกจากเซลล์ได้ดีขึ้น **NRF2** ยังช่วยให้การใช้พลังงานในเซลล์ดีขึ้นเป็นประโยชน์ต่อการเจริญเติบโต นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังสามารถกระตุ้นให้ **NRF2** มีการทำงานอย่างต่อเนื่องด้วยตัวเอง (เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “การเสพติด **NRF2**”) ซึ่งจะก่อให้เกิดการลุกลามของมะเร็งและยากต่อการรักษา

Qin et al. *Cell Communication and Signaling* (2019) 17:121  
<https://doi.org/10.1186/s12964-019-0435-2>

(2019) 17:121


Cell Communication  
and Signaling

REVIEW

Open Access

## Dual roles and therapeutic potential of Keap1-Nrf2 pathway in pancreatic cancer: a systematic review



Jiang-Jiang Qin<sup>1,2\*</sup> , Xiang-Dong Cheng<sup>2</sup>, Jia Zhang<sup>3</sup> and Wei-Dong Zhang<sup>4,5\*</sup>

During the early stage of pancreatic carcinogenesis, Nrf2 exerts a tumor-suppressive role by binding to antioxidant response elements (AREs) and activating its downstream target genes that regulate the cellular antioxidant/detoxification response and immune surveillance [11-13]. However, in the PC progression and metastasis phases, Keap1 mutation and silencing are frequently observed and cause the aberrant stabilization of Nrf2 [9]. Consequently, Nrf2 is constitutively activated and promotes PC growth, metastasis, and chemoresistance by regulating the downstream genes that are involved in proliferation, cell cycle progression, apoptosis, ferroptosis, senescence, autophagy, stem cell self-renewal, angiogenesis, metastasis, drug resistance, and metabolic reprogramming.

ตีพิมพ์ในปี 2019: ในทำนองเดียวกัน...

## การป้องกันและลดการลุกลามของเซลล์มะเร็งโดย NRF2

แม้ว่าการทาน**ซัลฟอราเฟน**จะช่วยให้เซลล์ปกติมีความสามารถปรับตัวได้ดีในสภาพแวดล้อมที่ไม่อำนวย โดย การทำให้เซลล์มีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระสูงขึ้น มีการกำจัดสารพิษจากเซลล์ได้รวดเร็วยิ่งขึ้น ทำให้ เซลล์แก่ช้าลง และมีอายุยืนยาวขึ้น แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งแล้วผลของการรับประทาน**ซัลฟอราเฟน** ทำให้ เซลล์มะเร็งได้ประโยชน์เช่นเดียวกับเซลล์ปกติ จึงมีผลทำให้เซลล์มะเร็ง มีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตได้ดีขึ้น กระบวนการสลายตัวเกิดขึ้นช้าลง ทำให้เซลล์แก่ช้าลง และมีอายุยืนยาวขึ้น ช่วยให้อายุยืนยาวขึ้น ทำให้ เซลล์มะเร็งลุกลามได้ดี คือต่อการรักษาด้วยเคมีและรังสี และสุดท้ายช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถกระตุ้นการสร้าง สาร **NRF2** ได้ด้วยตัวเอง

เพื่อลดอันตรายของผู้ป่วยมะเร็งจากสิ่งเหล่านี้ ควรจะปฏิบัติดังนี้:

ต้องไม่กระตุ้นการทำงานของ **NRF2** ซึ่งทำได้ใหญ่ๆ 2 วิธี:

1. อย่าทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีปริมาณ **ซัลฟอราเฟน** สูงเป็นประจำ
2. อย่าอยู่ในสภาพแวดล้อมที่ไม่ดี ยิ่งต่อเนื่องเป็นเวลานานๆยิ่งไม่ดี

